

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Die Lipoidlöslichkeit von Cholinolytica
und ihre Bedeutung für deren Wirkung
auf das Zentralnervensystem**

Hansjörg Teschemacher



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0103

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. M. KIESE

Die Lipoidlöslichkeit von Cholinolytica und ihre Bedeutung
für deren Wirkung auf das Zentralnervensystem

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hansjörg TESCHEMACHER
aus Augsburg

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Dozent Dr. A. HERZ
Mitberichterstatter:	Professor Dr. M. KIESE
Dekan:	Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Febr. 1966

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Der Verteilungskoeffizient</u>	5
Untersuchte Substanzen	5
I. Methodik und Voruntersuchungen	6
1. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten	6
2. Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit der Ester	9
a) Methodik	10
α) Theoretische Grundlagen	10
β) Versuche	13
b) Ergebnisse	15
II. Ergebnisse (Verteilungskoeffizienten)	19
C. <u>Beziehung der Lipoidlöslichkeit zur zentralen Wirkung der Cholinolytica</u>	21
I. Methodik	21
II. Ergebnisse	21
1. Mydriatische Wirkung	21
2. Zentrale Anti-Arecolinwirkung	24
3. Quotient zentrale Wirkung / periphere Wirkung (ZW / PW)	26
4. Beziehung des Quotienten ZW / PW zum Verteilungskoeffizienten	26
D. <u>Diskussion</u>	28
I. Der Verteilungskoeffizient	28
II. Der Quotient zentrale Wirkung/periphere Wirkung	29
III. Die Beziehung des Verteilungskoeffizienten zum Quotienten ZW / PW	31
E. <u>Zusammenfassung</u>	35
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	37

A. EINLEITUNG

Dem heutigen Stand der Untersuchungen nach erscheint es berechtigt, eine Blut-Gehirn-Schranke anzunehmen; zwar sind weder Lokalisation noch Struktur genau bekannt, die Versuchsergebnisse vieler Arbeiten lassen sich aber ohne Annahme eines selektiven Permeationshindernisses zwischen Blut und Gehirn nicht erklären (DOBBING 1961). Für die Beurteilung aller durch Pharmaka auf das Zentralnervensystem (ZNS) hervorgerufenen Wirkungen ist es von großer Bedeutung, welchen Gesetzmäßigkeiten die Permeation durch diese Schranke folgt. Diesem Umstand verdankt eine Reihe früher Arbeiten ihre Entstehung, in denen das Permeationsvermögen zentral wirksamer Substanzen oder auch deren Wirkung selbst (MEYER 1899; OVERTON 1901; TRAUBE 1904) mit physiko-chemischen Eigenschaften wie Beeinflussung der Oberflächenspannung, elektrischer Ladung oder Lipoidlöslichkeit in Zusammenhang gebracht wurden.

Aus Arbeiten jüngerer Zeit geht hervor, daß bei den durch die Blut-Gehirn-Schranke (BGS) wandernden Substanzen die Permeationsgeschwindigkeit mit wachsender Lipoidlöslichkeit zunimmt (BRODIE et al. 1960; MARK et al. 1957; MARK et al. 1958; RALL et al. 1959); aktiver Transport scheint wenig Bedeutung zu haben (KURZ 1964 b). Diese Gesetzmäßigkeit läßt darauf schließen, daß die BGS Lipoidcharakter besitzt: Nach COLLANDER und BÄRLUND (1933) erreicht nämlich eine in wässriger Phase gelöste und durch eine Lipoidmembran in ebenfalls wässrige Phase wandernde Substanz desto schneller Gleichgewicht, je besser sie sich in der Lipoidphase löst.

Allerdings entspricht das Modell einer einzelnen Lipoidmembran wohl nicht den tatsächlichen Gegebenheiten im Organismus. Manche Autoren sähen deswegen gerne die Bezeichnung "Blut-Gehirn-

Schranken-System" verwendet (BROMAN 1955; DOBBING 1961). Inwieweit andere Faktoren, wie das Vorhandensein von Poren, das Bestehen eines Trägersystems für bestimmte Stoffe u.a. noch von Bedeutung sind, ist noch unklar.

Bei vielen zentral wirksamen Pharmaka handelt es sich um schwache Säuren oder Basen, die bei physiologischem pH von etwa 7,4 teilweise dissoziiert sind. Das Verhältnis des dissoziierten zum undissoziierten Anteil hängt bei diesem durch das Puffersystem des Organismus konstant gehaltenen pH von ihrem pK ab. Dieses wird im Falle der hier untersuchten Basen von der Affinität der in den Molekülen enthaltenen N-Atome gegenüber den H^+ -Ionen bestimmt. Anlagerung von H^+ -Ionen bedeutet Ionisierung der betreffenden Moleküle. Der Grad der Ionisierung ist für die Permeation durch Lipoidmembranen von Bedeutung: Da Ionen im allgemeinen lipoidunlöslich sind, besteht nur für die unionisierten Moleküle die Möglichkeit, die BGS zu durchwandern.

Schon lange ist es bekannt, daß die Cholinolytica mit quaternärer Aminstruktur im Vergleich zu denen mit tertiärer Aminstruktur eine auffallend geringe zentrale, jedoch eine starke periphere Wirkung haben. In neuerer Zeit wurden diese Befunde des öfteren bestätigt und konnten dahingehend erweitert werden, daß auch unter den Cholinolytica mit tertiär gebundenem Stickstoff Substanzen mit vergleichsweise geringer zentraler und starker peripherer Wirkung zu finden sind (CHEN 1958; FARQUHARSON und JOHNSTON 1959; HERZ 1962 a). Diese Befunde ließen zwei Interpretationsmöglichkeiten zu: Entweder beruhten die Wirkungsunterschiede darauf, daß die zentralen Wirkungen nicht durch Hemmung muscarinartiger Wirkungen erzeugt wurden, die Cholinolytica also im ZNS gar nicht oder nur zum Teil an dem Rezeptor angriffen, mit dem sie auch am parasymphatischen Erfolgsorgan zusammentraten, oder die Substanzen mit niedriger zentraler

Wirkung lagen im ZNS in geringerer Konzentration vor als im Blut.

Bezüglich der verschiedenen Wirkungsabstufungen bei Verbindungen mit tertiärer und quaternärer Aminstruktur zog man schon einige Zeit die Funktion der BGS als Erklärung in Betracht (HERZ 1962 a), wobei sich diese Annahme auf die seit längerer Zeit bekannte Tatsache stützen konnte, daß quaternäre Stickstoffverbindungen nicht oder nur sehr langsam ins ZNS eindringen (HANSSON und SCHMITERLÖW 1961; MAYER und BAIN 1956). Vor kurzem gelang es A. ALEKSANDROVA (1962), mit Hilfe pharmakologischer Methoden nachzuweisen, daß Cholinolytica mit tertiärem Stickstoff erheblich schneller durch die BGS permeieren als die sonst gleichen Verbindungen mit quaternärem Stickstoff. Hinsichtlich der verschiedenen Wirkungsabstufungen der tertiären Substanzen untereinander fanden sich, soweit bekannt, in der Literatur keine Deutungsversuche. Der von russischen Autoren gebrauchte Ausdruck "zentrale Cholinolytica", worunter die vorwiegend auf das ZNS wirkenden Substanzen dieser Gruppe verstanden wurden, ließ alle Deutungsmöglichkeiten offen (ANICHKOV 1959; DENISENKO 1961).

Da die Untersuchungsergebnisse von EXLEY (1958), HERZ (1962) und LONGO (1954) darauf hinwiesen, daß die Cholinolytica am zentralen und peripheren Wirkungsort mit einem gleichartigen Rezeptor reagieren, lag die Vermutung nahe, es könne sich bei den Wirkungsunterschieden der Cholinolytica mit tertiärer Aminstruktur ebenfalls um einen durch die BGS erzielten Effekt handeln. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, eine Beziehung zwischen der Lipoidlöslichkeit und der zentralen Wirkung der Cholinolytica nachzuweisen.

Als Parameter der Lipoidlöslichkeit diene der Verteilungs-

koeffizient zwischen Heptan und Phosphatpuffer von pH 7,4. BRODIE, KURZ und SCHANKER (1960) fanden eine eindeutige Beziehung zwischen den auf diese Weise gemessenen Verteilungskoeffizienten und den Geschwindigkeiten der Permeation in das ZNS. Ein Maß für den Wirkungsunterschied bildete der Quotient zentrale Wirkung durch periphere Wirkung ($\frac{ZW}{PW}$); Zähler und Nenner desselben ergaben sich aus den reziproken Werten der Effektivdosen. Die Wirkung auf das ZNS, deren Werte - zum Teil schon veröffentlicht (HERZ 1962 a) - zur Verfügung gestellt wurden, wurde als Anti-Arecolinwirkung an weißen Mäusen, die periphere als mydriatische Wirkung an derselben Tierspezies bestimmt.

Die Stabilität der Substanzen während der Versuche in vitro wurde kontrolliert. Bei allen untersuchten Estern wurde die Geschwindigkeit der Verseifung anhand ihres Ultraviolett-Spektrums geprüft, bei einem Teil der übrigen Verbindungen fand Infrarot-Spektroskopie Anwendung.

B. DER VERTEILUNGSKOEFFIZIENT

Untersuchte Substanzen

1. Atropinsulfat
2. Atropinmethylnitrat (Eumydrin)
3. Scopolaminhydrobromid
4. Scopolaminmethylbromid
5. Homatropinhydrobromid
6. Benzilsäuretropinesterhydrochlorid (Be-Te/Verlapharm, Tutzing)
7. Benzatropinmethansulfonat (Cogentin/Merck Inst. for Ther.
Res., West Point)
8. UK 738 (N-äthyl-nortropin-benzhydryl-äther-hydrobromid/
Ciba, Basel)
9. Pimetremidhydrobromid (Tropasäure-N-methyl-N- β -picolyamid/
Hoffmann-La Roche, Basel)
10. Mydriaticum Roche (Tropasäure-N-äthyl-N- γ -picolyamid/
Hoffmann-La Roche, Basel)
11. Caramiphenhydrochlorid (Parpanit/ Geigy, Basel)
12. Procyclidinhydrochlorid (Burrough's Wellcome and Co., London)
13. Trihexyphenidylhydrochlorid (Artane/Lederle, München)
14. Cycriminhydrochlorid (Lilly Res. Lab., Indianapolis)
15. Oxyphencycliminhydrochlorid (Zamanil/Pfizer, Karlsruhe)
16. Orphenadrinhydrochlorid (Disipal/Brocades-Stheeman, Amsterdam)
17. Diphenhydraminhydrochlorid (Benadryl/ Parke, Davis and Co.,
München)
18. Aturbanhydrochlorid (α -Phenyl- α - β -diäthyl-aminoäthyl-glutar-
säureimid/Ciba, Basel)
19. BS 6534 (Dimethylaminoäthyl-2-tert-butyl-benzhydryl-äther;
das Hydrochlorid als Racemat, das Tartrat als l-Form/
Brocades-Stheeman, Amsterdam)
20. Benactyzinhydrochlorid (Medicinalco, Kopenhagen)
21. Bietamiverin (Spasmaparid/Nordmarkwerke, Uetersen)

Den herstellenden Firmen sind wir für die Überlassung der Substanzen sehr zu Dank verpflichtet.

I. Methodik und Voruntersuchungen

1. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten

Die Verteilung der Substanzen erfolgte zwischen n-Heptan und 0,2 molarem Phosphatpuffer von pH 7,4. Das Heptan wurde jeweils vor Wiederverwendung destilliert und mit 0,2 molarer Salzsäure und Aqua dest. gewaschen. Die Reinigung der Gefäße und Pipetten wurde mit Chromschwefelsäure vorgenommen.

In Vorversuchen wurden die ungefähren Werte der Verteilungskoeffizienten ermittelt. Sodann wurde die Zeit bestimmt, die zur Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Heptan und wässriger Phase unter den herrschenden Versuchsbedingungen nötig war; dies wurde bei einer gut lipoidlöslichen, einer gut wasserlöslichen und einer Substanz, die zu beiden Medien etwa gleiche Affinität zeigte, durchgeführt. Die Messungen ergaben, daß die Gleichgewichtseinstellung bei der gut wasserlöslichen wie bei der gut lipoidlöslichen etwa 15 Minuten, bei der Substanz, die sich in beiden Medien etwa gleich gut löste, etwa 5 Minuten erforderte.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in einer der beiden Phasen gelöst, ihre Konzentration dort vor und nach halbstündigem Schütteln bestimmt und aus den erhaltenen Werten der in die andere Phase übergetretene Anteil berechnet. Zur Kontrolle wurde bei Procyclidin die ins Heptan übergegangene Base durch Verdampfen des Heptans zurückgewonnen, in Puffer gelöst und darin ihre Konzentration bestimmt. Der Versuch ergab, daß die Menge der im Heptan gefundenen Substanz dem nach oben beschriebener Methodik bestimmten Verteilungskoeffizienten entsprach. Das Volumenverhältnis der beiden Phasen wurde, soweit möglich,

so gewählt, daß sich nach Einstellung des Gleichgewichtes in jeder Phase etwa die Hälfte der gelösten Substanzmenge befand. Änderungen des pH-Wertes konnten sich durch den Übertritt in die andere Phase nicht ergeben, da die Substanzen in Konzentrationen von 0,01 bis 0,001 Mol/l im 0,2 molaren Puffer vorlagen.

Die Salze der verwendeten Basen ließen sich zum größten Teil im Puffer lösen; die Basen traten von dort aus ins Heptan über. Von Trihexyphenidyl und Cyrcrimin wurden die freien Basen in Heptan gelöst, um von dort aus zwischen Heptan und Puffer verteilt zu werden. Dazu wurden die Hydrochloride dieser Basen, die sowohl in der wäßrigen als auch in der Lipoidphase unlöslich waren, in einem Gefäß, in dem Puffer und Heptan im Verhältnis 1:4 enthalten waren, geschüttelt. Dabei gingen die freien Basen im Heptan in Lösung.

Bei den quarternären Verbindungen, die keinerlei Lipoidlöslichkeit erwarten ließen, da schon die zugehörigen tertiären Verbindungen einen sehr kleinen Verteilungskoeffizienten aufwiesen, sollte nur die Bestimmung eines Maximalwertes für den Koeffizienten vorgenommen werden. Um den in das Heptan übertretenden Anteil zu vermehren, wurden die Substanzen in der hundertfachen Konzentration derjenigen, welche zur spektrophotometrischen Konzentrationsbestimmung nötig war (siehe Konzentrationsbestimmung!), im Puffer gelöst. Diese wässrige Phase wurde mit dem tausendfachen Volumen an Heptan geschüttelt und dieses nach Trennung der beiden Phasen wiederum mit einem Tausendstel des Heptanvolumens an Puffer, um damit evtl. ins Heptan Übergetretene Substanz zu extrahieren. Der mit Hilfe dieser Versuchsanordnung gewonnene Verteilungskoeffizient ergibt sich als Quotient aus der in der Extraktionslösung gemessenen Konzentration zu der in der Ausgangslösung angesetzten. Dieser Quotient ist mit einem Tausendstel zu multiplizieren,

da die in der Extraktionslösung vorhandene Substanzmenge auf das Heptanvolumen verteilt zu denken ist. Bei sehr kleinen Koeffizienten lassen sich sowohl die Konzentrationsabnahme in der Ausgangslösung als auch die im Heptan bei der Extraktion zurückgebliebene Substanzmenge vernachlässigen. Für eine angenommene Konzentration in der Extraktionslösung läßt sich ein Koeffizient berechnen, der als Maximalwert betrachtet werden kann, wenn die tatsächlich gemessene Konzentration unter der angenommenen liegt.

Die während des Versuches herrschende Temperatur lag zwischen 22° und 25° C. Die Entmischung der Phasen nach dem Schütteln erfolgte innerhalb kurzer Zeit, weshalb auf Zentrifugieren der Lösung verzichtet wurde. Bei Procyclidin ergab die Konzentrationsbestimmung 10 Minuten nach Beendigung des Schüttelns gleiche Werte in Lösungen, die zentrifugiert worden waren, und in solchen, die dieser Prozedur nicht unterworfen worden waren.

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte spektrophotometrisch. Eine Nachweismethode von Belladonna-Alkaloiden, die sich auf deren Absorptionsfähigkeit im UV-Bereich stützt, beschreibt bereits FISCHER 1933. Sämtliche untersuchten Cholinolytica absorbierten im Bereich von 200 bis 400 $m\mu$. Von allen Substanzen wurden die Absorptionskurven aufgenommen und für die Konzentrationsbestimmungen vor und nach der Verteilung jeweils die Extinktionswerte im Bereich zweier Maxima gemessen. Die Ausgangskonzentrationen wurden so gewählt, daß die Extinktionswerte bei den benützten Wellenlängen im optimalen Meßbereich des Spektrophotometers lagen.

Die Gültigkeit des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes in Puffer- und Heptanlösungen für die anfallenden Konzentrationen wurde nachgewiesen. Die Absorptionsfähigkeit der in den Salzen enthal-

tenen anorganischen Ionen wurde überprüft. Wie sich herausstellte, war die Absorption der Br^- -, Cl^- - und SO_4^{--} - Ionen in den angewendeten Konzentrationen und Meßbereichen zu vernachlässigen; die des NO_3^- -Ions wurde berücksichtigt. Als Meßgerät diente ein BECKMAN-Quarz-Spektrophotometer vom Typ DU.

Die Stabilität sämtlicher Ester während der Versuche in vitro wurde auf spektrophotometrischem Wege überprüft. (Näheres siehe unter: Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit der Ester.)

Die Haltbarkeit von Trihexyphenidyl, Cycrimin, BS 6534 und Procyclidin wurde mit Hilfe ihrer Infrarot-Spektren kontrolliert. Dabei wurden die IR-Spektren der während des Verteilungsvorganges ins Heptan übergetretenen Basen mit den Spektren der nicht durch den Versuch gelaufenen Basen verglichen. Der Vergleich zeigte, daß die beiden jeweils völlig übereinstimmten.⁺⁾

2. Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit der Ester

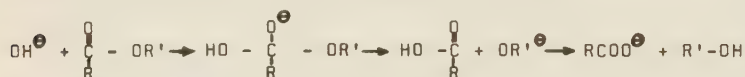
Die Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit der Ester bei pH 7,4 erfolgte auf spektrophotometrischem Wege. Die Ester unterschieden sich nämlich hinsichtlich ihrer absorbierenden Eigenschaften im UV-Bereich von ihren Spaltprodukten. Es war daher möglich, durch die Extinktionswerte des Gemisches aus Ester und Verseifungsprodukten den Ablauf der Hydrolyse in allen Phasen zu kontrollieren.

⁺⁾ Herrn Dr. FUNK vom Max Planck-Institut für Biochemie, München danke ich für seine Hilfe bei der Aufnahme eines Teils der IR-Spektren.

a. Methodik

α. Theoretische Grundlagen

Zum besseren Verständnis sei der Mechanismus der Esterhydrolyse - man spricht von Verseifung, wenn die Hydrolyse (wie hier bei physiologischem pH von 7,4) in alkalischem Milieu abläuft - kurz erwähnt. Von den 8 möglichen Mechanismen, von denen bis jetzt 6 im Experiment beobachtet wurden, kommt für die hier betrachtete Hydrolyse nur der folgende in Frage:



Als Reaktionsprodukte finden wir also den Alkohol und das Carboxylat-Ion der entstandenen Säure, das sich in Abhängigkeit vom pK derselben und vom pH der Lösung zur Carboxylgruppe umwandelt. Die zur Beobachtung der Reaktion erforderlichen Unterschiede in den absorbierenden Eigenschaften müssen sich also ergeben zwischen dem Ester und dem Gemisch aus dissoziierter und undissoziierter Form der Säure und dem Alkohol.

Ein Molekül vermag Strahlung des Nah-UV-Bereichs (200 - 400 mμ) nur zu absorbieren, wenn es sog. chromophore Gruppen enthält; als typische Chromophoren gelten z.B. $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} = \text{O} \end{array}$ -, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} = \text{S} \end{array}$ -, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} = \text{N} = \text{N} - \text{H} \end{array}$ und konjugierte $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ -Gruppen, deren Absorptionsfähigkeit auf die Doppelbindungen zurückgeht, welche mit einsamen Elektronenpaaren oder anderen Doppelbindungen in Verbindung stehen. Den beschriebenen Gruppen können Auxochromen zur Seite treten, welche die Spektren der Chromophoren zu verändern imstande sind, falls sie diesen benachbart stehen, für sich allein jedoch nicht im Nah-UV-Bereich absorbieren können; typische Vertreter der Auxochromen, die ihre Eigenschaften dem Vorhandensein einsamer Elektronenpaare verdanken, sind z.B. die $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$, die $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{OH} \end{array}$ und die

$\begin{array}{c} | \\ -C-\bar{B}r \\ | \end{array}$ -Gruppe. Für das Spektrum eines Moleküls sind aber nicht nur die genannten Gruppen selbst, sondern auch, wie erwähnt, deren Abstand voneinander und - in allerdings weit geringerem Maße - Art und Stellung aller anderen Substituenten des absorbierenden Systems verantwortlich. Wie die Auxochromen zeigen auch die gesättigten Kohlenwasserstoffe nur Banden im fernen oder Vakuum-UV-Bereich ($<200 \text{ m}\mu$), haben aber nicht wie jene die Fähigkeit, die Banden der Chromophoren merklich in Richtung größerer Wellenlängen zu verschieben. Diese Gruppeneinteilung stellt eine gewisse Vereinfachung dar, da sie den Einfluß des Lösungsmittels auf die Absorptionseigenschaft der Verbindung unberücksichtigt läßt, hat jedoch in unserem Fall Gültigkeit. (Näheres über die Theorie der UV-Absorption siehe bei FRIEDEL und ORCHIN 1951; BRAUDE und NACHOD 1955; RAO 1961; JAFFÉE und ORCHIN 1962).

Die aufgeführten Gesetzmäßigkeiten erlauben bezüglich der Absorptionseigenschaft der hier untersuchten Molekularstrukturen folgende Aussagen:

Hydroxy-, Epoxyd- und tertiäre Aminogruppen, d.h. die bei der Hydrolyse anfallenden Alkohole mit Ausnahme des bei der Spaltung von Oxyphencyclimin entstehenden, absorbieren nicht in dem Wellenlängenbereich, der für die Kontrollmessungen in Frage kommt. Die quarternären Aminogruppen sind sogar den gesättigten Kohlenwasserstoffen gleichzustellen, da sie kein einsames Elektronenpaar mehr besitzen.

Die Säuren besitzen alle einen bzw. zwei Benzolkern, und sie verfügen natürlich über die für sie typische Carboxylgruppe: Diese beiden Chromophorentypen stehen, sich gegenseitig in ihren absorbierenden Eigenschaften beeinflussend, miteinander in Verbindung und bilden so das Absorptionssystem der Säure. Dabei ist von Bedeutung, daß sich Carboxylat-Ion und Carboxyl-

Ester	Alkohol	Säure bzw. Carboxylat-Ion
Atropin	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \end{array} \text{CH---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{CH} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Methylatropin	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C---N}^+\text{---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \end{array} \text{CH---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{CH} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Scopolamin	$\begin{array}{c} \text{CH---CH---CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \text{N---CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH---CH---CH}_2 \end{array} \text{CH---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{CH} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Methyl-scopolamin	$\begin{array}{c} \text{CH---CH---CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \text{H}_3\text{C---N}^+\text{---CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH---CH---CH}_2 \end{array} \text{CH---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{CH} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Benzilsäure-tropinester	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \end{array} \text{CH---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$
Benactyzin	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$
Homatropin	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{---CH---CH}_2 \end{array} \text{CH---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{CH} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Caramiphen	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$
Oxyphencyclimin	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N---CH}_3 \end{array} \text{---CH}_2\text{---OH}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$
Bietamiverin	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \oplus \quad \oplus \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{---} \text{C} \quad \text{---} \text{CH} \quad \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---N} \end{array}$

Abb. 1 Strukturformeln der bei evtl. Verseifung entstehenden Spaltprodukte der Ester.

gruppe beachtlich in ihren absorbierenden Eigenschaften unterscheiden.

Es ließe sich erwarten, daß sich das Spektrum des Esters deswegen von dem der Verseifungsprodukte unterscheidet, weil - der Alkohol absorbiert ja nicht - das freie Säuremolekül und das in Form des Esters an den Alkohol gebundene Säuremolekül verschieden absorbierten. Das ist nicht der Fall. Der Carbonylrest der Carboxylformation unterscheidet sich bezüglich seiner Elektronenkonfiguration, welche für die Absorption verantwortlich ist, kaum vom Carbonylrest der Esterformation, jedoch beachtlich von dem des Carboxylat-Ions (KLAGES 1962; STAAB 1962). Das heißt, daß die Absorptionsspektren des Esters und der bei Hydrolyse entstehenden undissoziierten Form der Säure fast gleich sind, daß sich erst Spektrenänderungen ergeben, wenn die Säure H^+ -Ionen abspaltet. Hinsichtlich der absorbierenden Eigenschaften kommt der Ester in Lösung der zu 100% undissoziierten Form der Säure gleich.

Auf die hier untersuchten Vorgänge übertragen, bedeutet das: Bei Zerfall des Esters entsteht zuerst die sich in ihren absorbierenden Eigenschaften stark vom Ester unterscheidende dissoziierte Form der Säure (siehe theoretische Grundlagen), die zu einem konstanten Prozentsatz, der vom Säure-pK und vom pH der Lösung (pH 7,4) abhängig ist, in die undissoziierte Form übergeht.

β. Versuche

Zum Nachweis der Unterschiede zwischen den Absorptionskurven wurden folgende Versuche durchgeführt: Die Absorptionskurven der in wäßriger Lösung (pH 7,4) befindlichen Ester, der Tropa-

der Benzil-, der Mandel- und der 1-Phenyl-cyclopentan-1-carbonsäure wurden aufgenommen. Oxyphencyclimin wurde verseift und die Absorptionskurve der Spaltprodukte mit der des Esters verglichen. Stellvertretend für die Absorptionsspektren der Alkohole wurde das des Tropins aufgenommen. Das Atropinspektrum wurde mit dem der Tropasäure bei pH 1 verglichen, um den Vergleich zwischen den absorbierenden Eigenschaften der undissoziierten Tropasäure und eines ihrer Ester ziehen zu können.

Die quantitative Auswertung der Unterschiede zwischen den Absorptionskurven geschah auf folgendem Wege: Bei drei Wellenlängen wurden für die gleiche molare Konzentration die Extinktion von Ester und zugehöriger Säure bei pH 7,4 bestimmt; die Konzentrationen lagen zwischen 0,01 und 0,001 Mol./l. Bei Bietamin wurde dies mit dem Ester und dessen Spaltprodukten durchgeführt, da die Substanz in verhältnismäßig kurzer Zeit verseift wurde. Diese Bestimmung ergab die beiden Grenzwerte des durch die Verseifung bedingten Extinktionsabfalls des Ester-Säure-Gemisches. Von Oxyphencyclimin wurden zwei Lösungen angesetzt: Die eine wurde drei Stunden lang bei pH 9 auf 50° C, die andere fünf Stunden lang bei pH 7,4 auf 60° C gehalten. Die Spektren der in beiden Fällen erhaltenen Verseifungsprodukte zeigten - nach Rücktitration auf pH 7,4 - keine Unterschiede und wurden, wie oben angegeben, mit dem Esterspektrum in Beziehung gesetzt.

Um die maximale Extinktionsdifferenz der Spektren im Bereich der Endabsorption auszunützen, wurden drei Wellenlängen dieses Bereichs zur Messung herangezogen. Die Proportionalität von Extinktion und Verhältnis des Lösungsgehaltes an Ester zum Gehalt an Verseifungsprodukten wurden an einem Beispiel nachgewiesen. Die Absorptionseigenschaften der beteiligten Ionen wurde berücksichtigt (siehe Erg. d. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten).

Die Kontrolle der Verseifungsreaktion wurde folgendermaßen durchgeführt: In Vorversuchen wurde die ungefähre Verseifungsgeschwindigkeit bestimmt und danach die Zeitpunkte für die eigentlichen Messungen festgelegt. Im Hauptversuch wurde bei jeweils zwei Ansätzen pro Substanz 40 Stunden lang die Extinktion bei den erwähnten drei Wellenlängen in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert. Die lange Dauer des Versuchs ermöglichte eine verhältnismäßig genaue Interpolation des Ein-Stunden-Wertes, der ja hinsichtlich des an anderer Stelle beschriebenen Verteilungsversuchs von Bedeutung war. Die Temperatur während des Versuchs lag wie bei der Bestimmung des Verteilungskoeffizienten zwischen 22° und 25° C. Die Ansätze wurden geschüttelt; nur bei Bietamiverin wurde auch die ungeschüttelte Lösung überprüft.

b. Ergebnisse

Der Vergleich der Säurespektren mit denen der jeweils zugehörigen Ester zeigte die Verschiedenheit derselben hinsichtlich Intensität und Lage der Maxima sowie der Endabsorption. Das Spektrum des Bietamiverin änderte sich bereits merklich, während es aufgenommen wurde. Auch zwischen Oxyphencyclimin und dessen Spaltprodukten ergaben sich die erwarteten Unterschiede. Bei Tropin war keine Absorption oberhalb $210 \text{ m}\mu$ festzustellen. Für Scopin mußte das gleiche gelten, da sich die Spektren von Atropin und Scopolamin als identisch erwiesen. Die Spektren von Atropin und der undissoziierten Form der Tropasäure waren nicht zu unterscheiden. Diese Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Die optische Bestimmungsmethode erfaßt nur Ester und Säuren. Die Alkohole absorbieren mit einer Ausnahme, die experimentell berücksichtigt werden muß (Oxyphencyclimin), nicht. Ester und Verseifungsprodukte besitzen - unter Berücksichtigung des Dissoziationsgrades der Säure - verschiedene Spektren.

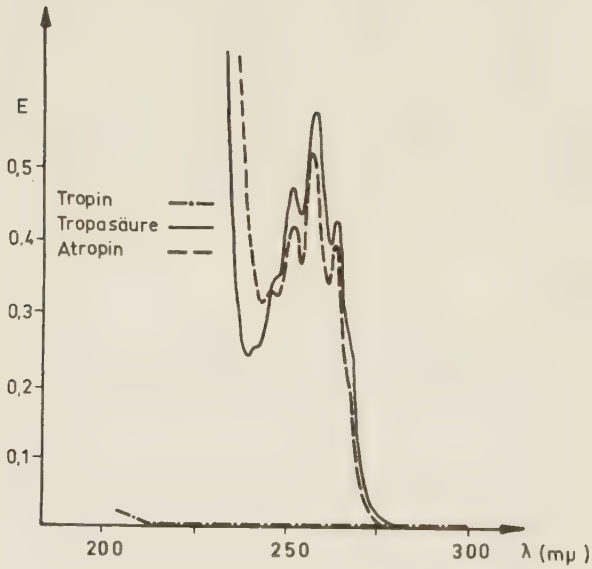


Abb. 2 UV-Spektren von Atropin, Tropasäure und Tropin
in Phosphatpuffer von pH 7,4.

Da der Endabsorptionsbereich des Esters bzw. der undissoziierten Form der Säure dem Infrarot-Bereich näher lag als der der dissoziierten Säure, der Säurewert also, auf die gleiche Wellenlänge bezogen, unter dem Esterwert lag, stellte sich die Verseifung als Extinktionsabfall dar.

Wie aus Abb. 3 zu ersehen, in welcher der prozentuale Gehalt der Versuchslösung an Ester gegen die Zeit aufgetragen ist, waren die meisten Ester 40 Stunden nach Lösung zu weniger als 4% gespalten. Homatropin und Oxyphencyclimin zerfielen etwas schneller. Bietamiverin und Benactyzin waren nach 4 bzw. 8 Stunden bereits etwa zur Hälfte verseift, Schütteln der Substanzen war ohne Einfluß auf die Verseifung.

Nach einer Stunde, etwa der Dauer des Verteilungsversuches entsprechend, betrug die Verseifungsquote bei den Tropasäureestern, bei Benzilsäuretropinester und bei Caramiphen weniger als 1 %; bei Homatropin waren es etwa 2 und bei Oxyphencyclimin 6,5 %. Die Werte wurden durch Interpolation ermittelt (siehe Abb. 3). Eine Verschiebung der Verteilungskoeffizienten kann sich daraus nicht ergeben. Denn auch im ungünstigsten Falle, bei extrem hoher Lipoidlöslichkeit der Verseifungsprodukte von Oxyphencyclimin, würde das Ergebnis der Koeffizientenbestimmung von Oxyphencyclimin nur unwesentlich verzerrt werden, wie sich errechnen läßt. Benactyzin war nach einer Stunde zu 9 %, Bietamiverin zu 13 % gespalten; die Verteilungskoeffizienten dieser beiden Substanzen wurden daher nicht bestimmt.

Bei Oxyphencyclimin und Bietamiverin waren nicht die Spektren von Ester und Säure, sondern diejenigen von Ester und Verseifungsprodukten zueinander in Beziehung gesetzt worden. Das Verseifungsgleichgewicht könnte jedoch nicht völlig auf beiden der Spaltprodukte gelegen haben und somit nicht der der voll-

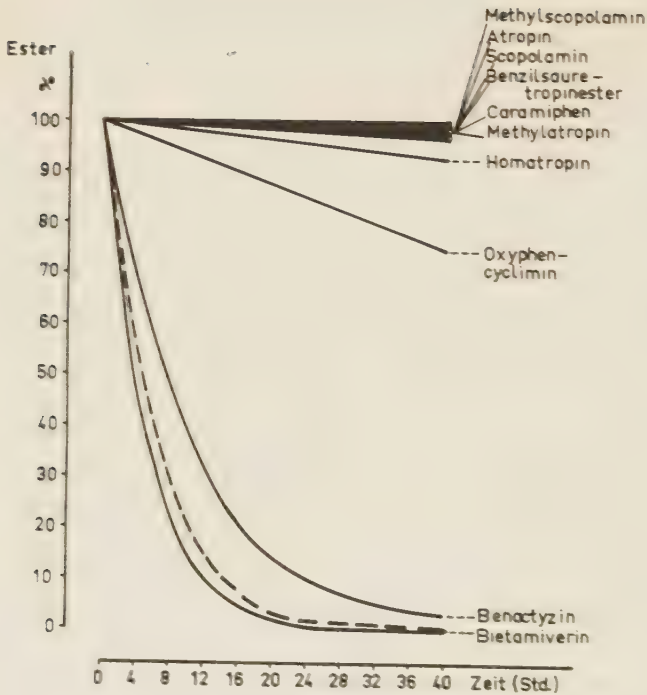


Abb. 3 Verseifung der Ester in 0,2 mol. Phosphatpuffer von pH 7,4 während 40 Stunden.

Abzisse: Zeit; Ordinate: Gehalt der Lösung an Ester in Prozent.

Bietamiverin: unterbrochen gezeichnet: stehende Lösung; durchgezogen: geschüttelte Lösung.

ständigen Verseifung entsprechende Extinktionswert gemessen worden sein. In diesem Fall wäre die tatsächliche Extinktionsdifferenz bei den erwähnten drei Wellenlängen etwas größer als die experimentell bestimmte, der tatsächliche Verseifungsgrad wäre etwas geringer als der angegebene.

II. Ergebnisse

Die Verteilungskoeffizienten

Die Koeffizienten erstreckten sich über einen Bereich von mehr als 9 Zehnerpotenzen. Sie sind in Tabelle 1 niedergelegt. Wie zu erwarten war, erwiesen sich die quaternären Verbindungen als praktisch lipoidunlöslich. Sehr lipoidlöslich zeigten sich die Cholinolytica, die als Anti-Parkinsonmittel ihre Hauptwirkung im ZNS entfalten.

	Wellenlängen, bei denen die Extinktion bestimmt wurde(mμ)	Ausgangskonzentration (mg/ml)	Zahl der Analysen	Verteilungskoeffizient	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
Methylatropin	252/257	80	1	0,000001	
Methylscopolamin	252/257	100	1	0,000001	
Oxyphencyclimin	259/264	1	4	0,00032	($\pm$ 0,00001)
Atropin	252/257	0,8	5	0,00056	($\pm$ 0,00004)
Homatropin	254/261	1	5	0,001	($\pm$ 0,00005)
Aturban	257/263	0,5	5	0,0013	($\pm$ 0,00006)
Scopolamin	252/264	1	5	0,0044	($\pm$ 0,0002)
Pimetremid	257/267	0,07	6	0,01	($\pm$ 0,0003)
Mydriaticum Roche	257/263	0,07	6	0,02	($\pm$ 0,0004)
Benzilsäuretropin-ester	258/262	0,5	4	0,18	($\pm$ 0,004)
Benzatropin	258/264	0,5	5	2,4	($\pm$ 0,2)
UK 738	253/258	0,5	5	14	($\pm$ 0,4)
Diphenhydramin	253/258	0,3	4	18	($\pm$ 0,6)
Orphenadrin	258/264	0,3	6	31	($\pm$ 1,0)
Procyclidin	257/263	1	6	56	($\pm$ 0,9)
Caramiphen	258/264	0,8	4	213	($\pm$ 9,0)
Cycrimin	253/264	1	6	322	($\pm$ 17,0)
BS 6534	258/263	0,3	4	614	($\pm$ 7,0)
Trihexyphenidyl	258/268	0,8	3	1043	($\pm$ 100,0)

Tab. 1 Verteilungskoeffizienten der Cholinolytica zwischen Heptan und wässriger Phase bei pH 7,4. In Klammern der mittlere Fehler des Mittelwertes.

C. BEZIEHUNG DER LIPOIDLÖSLICHKEIT ZUR ZENTRALEN WIRKUNG DER CHOLINOLYTICA

I. Methodik

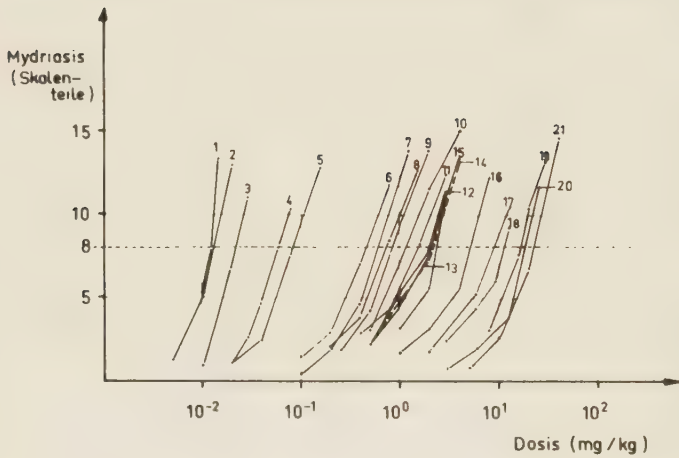
Ermittlung der mydriatischen Wirkung an der Maus

Die mydriatische Wirkung der Cholinolytica wurde in Anlehnung an die von PULEWKA (1932) beschriebene Methode bestimmt. Jede Substanz wurde in vier logarithmisch abgestuften Dosen appliziert. Pro Dosis wurden sechs Tiere verwendet, deren Gewicht zwischen 24 g und 30 g lag. Der Pupillendurchmesser wurde mit dem Okularmikrometer zwei- bis dreimal vor und dreimal im Abstand von je 15 Minuten nach subcutaner Injektion der Substanz gemessen. Die an 20 Mäusen bestimmte Ausgangslage der Pupillenweite betrug $3,0 \pm 0,08$ Skalenteile. Die durchschnittliche Erweiterung der Pupille wurde zur zugehörigen Dosis in Beziehung gesetzt und aus den so erhaltenen Dosis-Wirkungskurven die zur Erweiterung um 8 Skalenteile erforderliche Dosis durch Interpolation gewonnen. Die dazu gehörige Streuung wurde ebenfalls auf graphischem Wege ermittelt, wozu die pro Dosis aufgetragenen mittleren Fehler der Mittelwerte herangezogen wurden.

II. Ergebnisse

1. Mydriatische Wirkung

Abb. 4 stellt die Dosis-Wirkungsbeziehungen der mydriatischen Wirkung der Cholinolytica dar. Der annähernd parallele Verlauf der Kurven läßt darauf schließen, daß der Wirkungsmechanismus der Substanzen trotz deren verschiedener Molekularstruktur der gleiche ist. So scheint auch die Quarternisierung einer tertiären Verbindung deren Wirkung lediglich um ein gewisses Maß zu verstärken, ohne daß nach den Dosis-Wirkungskurven eine Änderung des Wirkungsmechanismus zu vermuten wäre.



1 Methylscopolamin	8 Aturban	15 Procyclidin
2 Scopolamin	9 UK 738	16 BS 6534
3 Methylatropin	10 Cycrimin	17 Caramiphen
4 Atropin	11 Mydraticum Roche	18 Pimetremid
5 Benzilsäuretropin-ester	12 Benactyzin	19 Biotamiverin
6 Benztropin	13 Homatropin	20 Orphenadrin
7 Oxyphencyclimin	14 Trihexyphenidyl	21 Diphenhydramin

Abb. 4 Mydriatische Wirkung der Cholinolytica an der Maus.
Auf die Wirkung von 8 Skalenteilen beziehen sich die in Tabelle 2 angegebenen Effektivdosen.

Tabelle 2 gibt die Dosen der Cholinolytica wieder, welche nötig waren, eine halbe Stunde nach subcutaner Injektion eine Pupillenerweiterung um 8 Skalenteile zu erzeugen. Die angegebene Streuung wurde durch Interpolation der mittleren Fehler der Mittelwerte gewonnen, deren zugehörige Dosenwerte der Vergleichsdosis benachbart lagen.

	mg/kg	
1 Methylscopolamin	0,012	($\pm$ 0,0005)
2 Scopolamin	0,013	($\pm$ 0,0007)
3 Methylatropin	0,022	($\pm$ 0,004)
4 Atropin	0,06	($\pm$ 0,005)
5 Benzilsäuretropinester	0,085	($\pm$ 0,008)
6 Benzatropin	0,46	($\pm$ 0,035)
7 Oxyphencyclimin	0,61	($\pm$ 0,03)
8 Aturban	0,75	($\pm$ 0,11)
9 UK 738	0,83	($\pm$ 0,05)
10 Cycrimin	1,14	($\pm$ 0,24)
11 Mydriaticum Roche	1,55	($\pm$ 0,16)
12 Benactyzin	2,05	($\pm$ 0,3)
13 Homatropin	2,11	($\pm$ 0,07)
14 Trihexyphenidyl	2,15	($\pm$ 0,32)
15 Procyclidin	2,4	($\pm$ 0,05)
16 BS 6534	5,15	($\pm$ 0,33)
17 Caramiphen	8,7	($\pm$ 0,8)
18 Pimetremid	10,8	($\pm$ 0,9)
19 Bietamiverin	16,5	($\pm$ 1,1)
20 Orphenadrin	17,5	($\pm$ 0,8)
21 Diphenhydramin	22,3	($\pm$ 1,1)

Tab. 2 Mydriatische Wirkung der Cholinolytica:
Effektivdosen und Streuung.

2. Zentrale Anti-Arecolinwirkung

An weißen Mäusen wurde die Anti-Arecolinwirksamkeit der Cholinolytica im ZNS geprüft. Die von HERZ ermittelten Wirkungen - über die Methode siehe bei HERZ 1962 a - zeigt Tabelle 3.

	ED ₅₀ (mg/kg)	Vertrauensgrenze für P = 0,05
Atropin	0,77	(0,28 - 0,48)
Methylatropin	25,0	
Scopolamin	0,067	(0,046- 0,096)
Methylscopolamin	6,80	(3,80 -12,5)
Homatropin	4,0	(2,25 - 7,0)
Benzilsäuretropinester	0,43	(0,24 - 0,87)
Benzatropin	0,95	(0,718- 1,29)
UK 738	0,8	(0,40 - 1,60)
Pimetreid	11,2	(4,95 -25,60)
Mydriaticum Roche	5,0	(2,7 - 9,20)
Ceramiphen	2,14	(1,33 - 3,40)
Procyclidin	2,1	(1,41 - 3,08)
Trihexyphenidyl	0,85	(0,53 - 1,36)
Cycrimin	1,03	(0,76 - 1,44)
Oxyphencyclimin	28,0	(14,0 -56,0)
Orphenadrin	11,0	(8,2 -15,2)
Diphenhydramin	8,7	(5,8 -13,0)
Aturban	4,8	(3,3 - 6,9)
BS 6534	9,0	(5,4 -14,1)
Benactyzin	0,48	(0,35 - 0,68)
Bietamiverin	8,4	(5,8 -12,3)

Tab. 3 Anti-Arecolinwirkung der Cholinolytica im ZNS von Mäusen. ED₅₀ sowie Vertrauensgrenze für P = 0,05. Bestimmung ¹/₂ Stunde nach s.c. Injektion der Substanzen. Bei BS 6534 wurde die zentrale Wirkung mit dem linksdrehenden Isomer, die Mydriasis mit dem Racemat bestimmt. Für die spätere Berechnung wurde für das Racemat die halbe Wirksamkeit des linksdrehenden Isomer angenommen (HERZ 1962 b).

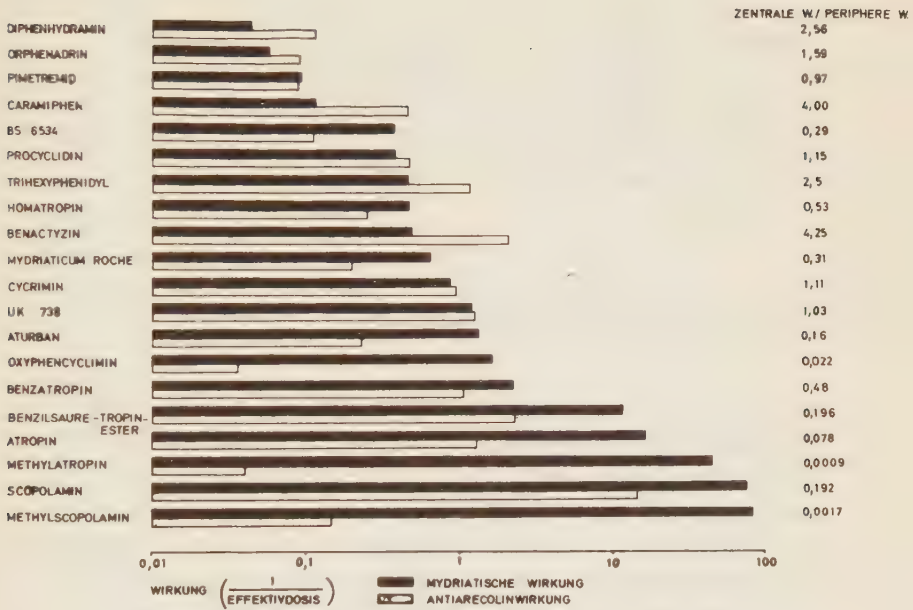


Abb. 5 Vergleich der zentralen (Anti-Arecolinwirkung) mit den peripheren (Mydriasis) Wirkungen der Cholinolytica. Am Rande die aus den Wirkungswerten gebildeten Quotienten $\frac{ZW}{PW}$!

3. Der Quotient zentrale Wirkung/periphere Wirkung ($\frac{ZW}{PW}$)

In Abbildung 5 sind periphere und zentrale Wirkungen der Cholinolytica einander gegenübergestellt. Die Substanzen sind ihrer steigenden peripheren Wirksamkeit folgend angeordnet. Wie ersichtlich wird, stehen die beiden Wirkungen bei den einzelnen Substanzen in recht verschiedenem Verhältnis zueinander. Die reziproken Werte der in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten Dosen ergaben die Wirkungswerte.

4. Beziehung des Quotienten $\frac{ZW}{PW}$ zum Verteilungskoeffizienten

Die Beziehung des Verteilungskoeffizienten zum Quotienten $\frac{ZW}{PW}$ geht aus Abbildung 6 hervor. Die extrem wenig lipoidlöslichen quaternären Substanzen besitzen die kleinsten Quotienten. Innerhalb eines Bereichs von 2 bis 3 Zehnerpotenzen wächst dann der Wert des Quotienten gleichlaufend mit dem des Verteilungskoeffizienten. Einer weiteren Erhöhung des Quotientenwertes hingegen folgt die Gegengröße kaum mehr. Das Verhalten der beiden Größen weist auf die Abhängigkeit der zentralen Wirkung von der Lipoidlöslichkeit der Cholinolytica hin.

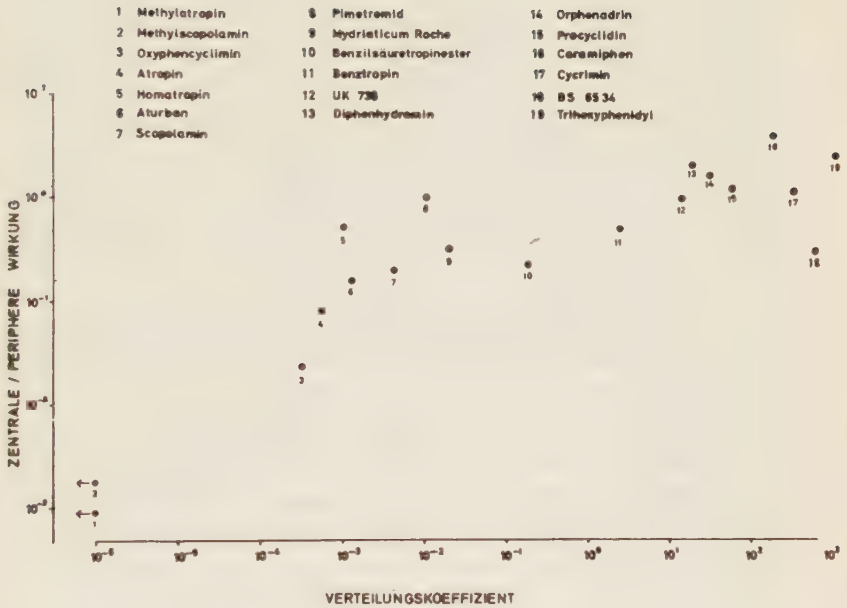


Abb. 6 Beziehung des Verteilungskoeffizienten (Heptan/wässrige Phase bei pH 7,4) zum Verhältnis der zentralen zur peripheren Wirkung der Cholinolytica. Die aus Tab. 1 und Abb. 5 entnommenen Werte sind in doppelt logarithmischem Maßstab aufgetragen.

D. DISKUSSION

I. Der Verteilungskoeffizient

Bei Verteilung eines schwachen Elektrolyten zwischen zwei Flüssigkeiten ergibt sich ein im Idealfall von der verteilten Stoffmenge unabhängiges Verhältnis. Dieses ist abhängig sowohl vom Verhältnis der dissoziierten zu den undissoziierten Molekülen in der wässrigen Phase als auch vom Teilungskoeffizienten des unionisierten Anteils; es handelt sich dabei um die undissoziierte Säure oder dissoziierte Stickstoffbase. Das Verhältnis des dissoziierten Anteils zum undissoziierten wiederum wird bestimmt durch das pK des Elektrolyten, welches als Maß für seine Dissoziationstendenz anzusehen ist, und das pH der wässrigen Phase, das mit Hilfe eines Puffers ausreichender Kapazität konstant gehalten werden kann. Eine Beziehung besteht - wie aus einigen Arbeiten hervorgeht (BRODIE et al. 1960; KURZ 1964) - zwischen der Geschwindigkeit, mit der der Elektrolyt die BGS passiert, und dem Verteilungskoeffizienten, der sich als Resultierende aller genannten Größen ergibt. Deswegen erschien es nicht notwendig, das pK und den Verteilungskoeffizienten des unionisierten Anteils getrennt zu bestimmen.

Verteilt man einen Stoff zwischen zwei begrenzt mischbaren Flüssigkeiten, so ist nach NERNST bei gegebener Temperatur das Verhältnis der in den beiden Phasen vorliegenden Konzentrationen von der Menge des verteilten Stoffes unabhängig, vorausgesetzt, die Substanz besitzt in beiden Phasen, die gegeneinander abgesättigt sein müssen, die gleiche Molekularstruktur. Diesen Bedingungen genügt die Praxis nur selten, da die Substanzen in einem der Lösungsmittel ihre Struktur durch Dissoziation, Assoziation oder Komplexbildung und überdies das

Mischungsverhältnis der Flüssigkeiten durch ihre Anwesenheit verändern können (PERSCHKE 1926). Auch in den hier durchgeführten Versuchen waren die Koeffizienten einiger gut lipidlöslicher Substanzen nicht ganz unabhängig von der verteilten Stoffmenge, obwohl die Grenzkonzentration von 0,1 Mol/l, unterhalb der eine Beeinträchtigung des Verteilungsverhältnisses nicht eintreten soll (HECKER und ALLEMANN 1954), nicht überschritten wurde. Die dadurch bedingte Streuung beeinflusst das Verhältnis der einzelnen Koeffizienten zueinander - dieses allein ist für die gefundene Beziehung von Bedeutung - nicht wesentlich, gibt aber andererseits zu erkennen, daß auch das Substanzgleichgewicht zwischen Blut und ZNS konzentrationsabhängig sein könnte.

II. Der Quotient zentrale Wirkung/periphere Wirkung

Der Verteilungskoeffizient steht - falls es sich um eine Lipidmembran handelt - in enger Beziehung zur Permeationsgeschwindigkeit. Es war darauf zu achten, daß diese Größe zu einer Gegengröße in Beziehung gesetzt wurde, die als Maß für die Permeationsgeschwindigkeit gelten konnte. Hätte man hierzu einfach die zentrale Wirkung benutzt, so wäre dem Verteilungskoeffizienten ein Wert gegenübergestellt worden, in welchem sich neben der Permeationsgeschwindigkeit die Rezeptoraffinität und sämtliche Einflüsse niedergeschlagen hätten, denen eine Substanz auf ihrem Wege vom Applikationsort zum Gehirn ausgesetzt ist. Diese Nachteile weist der Quotient $\frac{ZW}{PW}$ nicht auf. Sowohl die Rezeptoraffinität - vorausgesetzt, die Cholinolytica treten im ZNS und am peripheren Wirkungsort mit dem gleichen Rezeptor in Kontakt, worauf Arbeiten von LONGO (1954), EXLEY (1958) und HERZ (1962) hinweisen - als auch die Resorptionsbedingungen am Applikations-

ort, die Bindung an Plasmaproteine, die Speicherung im Fettdepot und andere bei der Verteilung im Organismus wirksame Faktoren, gehen in gleicher Höhe in Nenner und Zähler des Quotienten ein, da bei Bestimmung der zentralen und peripheren Wirkung die gleiche Applikationsform verwandt wurde. Sie treten somit nicht in Erscheinung, und eine Variation des Quotientenwertes könnte theoretisch nur auf den experimentell ausgesparten Bereich zwischen Blutgefäß und Reaktionsort der Substanz im ZNS zurückzuführen sein. Gegenüber Verfahren, welche die Substanzkonzentration im ZNS mit chemischen Methoden bestimmen, hat das hier geübte sogar den Vorteil, daß es die für die pharmakologische Wirkung entscheidende Substanzkonzentration am Rezeptor berücksichtigt.

Vergleicht man die bei Bestimmung der peripheren und zentralen Wirkung zur Anwendung gelangten Effektivdosen, so zeigt sich, wie erwartet, daß bei den wenig lipoidlöslichen Substanzen zur Erzeugung einer zentralen Wirkung weit höhere Dosen nötig waren als zur Erzeugung einer peripheren. Nicht ohne weiteres anzunehmen war jedoch, daß bei den gut lipoidlöslichen Substanzen jeweils beide Effektivdosen in der gleichen Größenordnung liegen würden. Daß dies der Fall ist, deutet nämlich nicht nur darauf hin, daß am zentralen und peripheren Wirkungsort nach kürzester Zeit gleiche Substanzkonzentration herrschte, sondern bedeutet auch, daß durch diese Konzentration in beiden Fällen ein Ausmaß an Wirkung erzeugt wurde, welches gerade in den Registrierbereich unserer Methodik fiel. Allerdings könnte ein Konzentrationsunterschied durch einen Unterschied im Wirkungsausmaß kompensiert worden sein; dieser könnte z.B. dadurch entstanden sein, daß durch gleiche Substanzkonzentration am peripheren und zentralen Wirkungsort ungleich viele Rezeptoren blockiert wurden, daß durch die gleiche Anzahl erregter Neurone unterschiedlich viel hemmende Impulse ausgelöst wurden und vieles andere mehr. Dieses Zusammentreffen sich ausgleichender Einflüsse ist jedoch nicht

sehr wahrscheinlich, so daß der Quotient wohl direkt die Konzentration im ZNS als Bruchteil der im Blut vorliegenden angibt.

III. Die Beziehung des Verteilungskoeffizienten zum Quotienten $\frac{ZW}{PW}$

Ordnet man die Substanzen der Zunahme ihres Quotientenwertes folgend, so zeigt sich bei Zuordnung der zugehörigen Verteilungskoeffizienten bei letzteren ebenfalls eine Zunahme der Werte. Diese Beziehung zwischen Quotient $\frac{ZW}{PW}$ und Teilungskoeffizient läßt auf die Abhängigkeit der Substanzkonzentration im ZNS zum Zeitpunkt der Messung von der Lipoidlöslichkeit schließen. Nicht alle erhaltenen Werte lassen sich, wie anhand der graphischen Darstellung deutlich wird, dieser Beziehung zuordnen; die Ungenauigkeit biologischer Testung betrifft z.B. eine ganze Reihe von Faktoren, die mit Hilfe des geschilderten Verfahrens nicht erfaßt werden konnte, wie unterschiedliche Abbaugeschwindigkeit der verwendeten Substanzen, erleichterte Diffusion, aktiven Transport u.a. . Die Streuung könnte auch damit zusammenhängen, daß die Lage des Verteilungsgleichgewichtes zwischen Blut und ZNS konzentrationsabhängig ist und die Konzentration der in vitro-Versuche den wahren Verhältnissen an der BGS nicht entsprach. Obwohl dergestalt bei mehreren Substanzen eine beachtliche Abweichung der Werte von ihrer funktionsgerechten Lage festzustellen ist, läßt sich die Existenz einer Gesetzmäßigkeit doch nicht bezweifeln.

Die Art dieser Gesetzmäßigkeit könnte zunächst nicht ganz eindeutig erscheinen: Der Anstieg des Quotientenwertes könnte ja nicht nur - wie vorausgesetzt - durch eine Zunahme des Zählers, sondern auch durch ein Kleinerwerden des Nenners oder beides

zugleich hervorgerufen worden sein. Danach könnte also die wachsende Lipoidlöslichkeit nicht nur einen Anstieg der zentralen, sondern auch einen Abfall der peripheren Wirkung zur Folge haben. Tatsächlich ist mit der Quarternisierung einer tertiären Verbindung, die ja grundsätzlich eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit hervorruft, meist ein Anstieg der peripheren Wirkung verbunden (siehe Ergebnisse der Bestimmung der mydriatischen Wirkung!) (FARQUHARSON und JOHNSTON 1959; LANDS und LUDUENA 1956). Die mit wachsender Lipoidlöslichkeit zunehmende Bindung an Plasmaproteine, die u.a. als Ursache dieses Wirkungsanstiegs in Frage käme, wurde in unserer Versuchsanordnung jedoch berücksichtigt. Es müßte also ein die gut wasserlöslichen Substanzen begünstigendes Hindernis zwischen Blut und parasymphathischem Rezeptor vorliegen: Zu einer solchen Annahme berechtigen jedoch die bisher bekannten Daten nicht.

Vergleicht man das Verhalten der beiden Größen, so fällt auf, daß über 2 bis 3 Zehnerpotenzen hinweg einem Anstieg der Lipoidlöslichkeit ein Anstieg des Quotienten parallel läuft. Eine Erhöhung des Verteilungskoeffizienten von 10^{-1} auf 10^{+3} hingegen wirkt sich auf den Wert des Quotienten kaum mehr aus. Demnach käme einer Substanz mit einem Verteilungskoeffizienten von 10^{-1} bereits eine Permeationsgeschwindigkeit zu, die von Substanzen mit höherem Verteilungskoeffizienten kaum mehr überboten werden könnte. Das trifft wohl nicht zu. Die Permeationsgeschwindigkeit der genannten Substanz erschien wohl nur deshalb maximal, weil die Bestimmung der zentralen Wirkung erst eine halbe Stunde nach Applikation erfolgte und zu diesem Zeitpunkt auch bei den verhältnismäßig wenig lipoidlöslichen Verbindungen vermutlich schon gleiche Konzentrationen in Blut und ZNS vorlagen (MAYER et al. 1959). Mißt man die Wirkung wenige Minuten nach Applikation, so ist eine weitere Differenzierung der Permeationsgeschwindigkeiten möglich, da dann wohl auch die Quotienten der relativ gut

lipoidlöslichen Substanzen unter den Maximalwert sinken (HERZ et al. 1965).

Die Skala der Quotientenwerte reicht über 3 bis 4 Zehnerpotenzen hinweg, diejenige der Dosen, die bei Bestimmung der peripheren Wirkung zur Anwendung kamen, ebenfalls. Die durch die Lipoidlöslichkeit bedingten Wirkungsunterschiede liegen bei den hier untersuchten Cholinolytica also in der gleichen Größenordnung wie die durch die Rezeptoraffinität bedingten; die Bedeutung der beiden Eigenschaften für die Erzeugung der zentralen Wirkung könnte daher etwa gleich hoch veranschlagt werden. Diese Wertung trifft nur im Hinblick auf unsere speziellen Versuchsbedingungen das Richtige, da sich die Werte auf die Wirkungen beziehen, die eine halbe Stunde nach Verabreichung der Stoffe gemessen wurden. Verkürzt sich diese Zeitspanne, gewinnt die Lipoidlöslichkeit noch mehr an Bedeutung. Die Konzentration der Cholinolytica im ZNS läßt sich also als funktion der sich an den Applikationspunkt anschließenden Zeitspanne auffassen: Je weniger lipoidlöslich eine Substanz ist, desto mehr Zeit wird die Einstellung des Gleichgewichts zwischen Blut und ZNS in Anspruch nehmen - wobei übrigens der sofort einsetzende Abbau, der Liquorabfluß (RALL und ZUBROD 1962) oder auch aktiver Abtransport quartärer Substanzen aus dem Liquor (SCHANKER 1965) die Gleichgewichtskonzentration im ZNS bei sehr geringer Permeationsgeschwindigkeit auch auf einen Bruchteil der Substanzkonzentration im Blut senken können. Je wichtiger demnach aus therapeutischen oder experimentellen Gründen eine schnelle Gleichgewichtseinstellung ist, d.h. je weniger Zeit zwischen Applikation und Wirkungseintritt vergehen darf oder je schneller etwa der Abbau einer Substanz vor sich geht, desto mehr gewinnt ihre Lipoidlöslichkeit an Bedeutung. Diese Überlegungen legen den Vorschlag nahe, bei den auf das ZNS wirkenden Pharmaka, ja, wie BLOOM und LAUBACH (1962) anregen, bei allen im Organismus irgend-

welche Wirkungen entfaltenden Giften routinemäßig den Verteilungskoeffizienten zu bestimmen. Die genannten Autoren halten dieses Vorgehen auch deswegen für gerechtfertigt, weil auf diese Weise noch andere, nicht mit der Verteilungsproblematik in Zusammenhang stehende Gesetzmäßigkeiten aufgedeckt werden könnten. Dies gelang auch hier insofern, als Ergebnisse erzielt werden konnten, die darauf hinweisen, daß nicht nur periphere, sondern auch zentrale Wirkungen der Cholinolytica auf der Hemmung muscarinartiger Wirkungen beruhen. Die Konkurrenz um den gleichen Rezeptor stellt nämlich eine Voraussetzung der gefundenen Beziehung dar.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Cholinolytica haben sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen, denen Hemmung eines muscarinartigen Mechanismus zugrundeliegt. Zentrale und periphere Anti-Muscarinwirksamkeit verschiedener Cholinolytica laufen aber nicht parallel. Der Grund dieser unterschiedlichen "relativen zentralen Wirksamkeit" (Quotient zentrale/periphere Wirkung) ist nicht letztlich geklärt. Unterschiedliches Eindringungsvermögen in das ZNS ist einer der Faktoren, die als Ursache hierfür in Betracht kommen. Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war, zu prüfen, ob Beziehungen zwischen der Lipoidlöslichkeit einer Reihe von Cholinolytica und ihrer relativen zentralen Wirksamkeit bestehen.

Als Maß für die Lipoidlöslichkeit wurde der Verteilungskoeffizient Heptan/Wasser bei pH 7,4 spektrophotometrisch bestimmt. Die Stabilität der Substanzen, insbesondere die der Ester, wurde in Voruntersuchungen kontrolliert. Die quaternären Verbindungen Methylatropin und Methylscopolamin erwiesen sich als praktisch lipoidunlöslich. Der Bereich der Verteilungskoeffizienten bei den Substanzen mit tertiärem Stickstoff erstreckte sich von etwa 10^{-4} bis 10^{+3} .

Die zentrale Wirkung wurde aus der Hemmung der Arecolin-Analgesie an der Maus bestimmt. Die quaternären Substanzen erwiesen sich als sehr wenig wirksam; bei den tertiären Substanzen zeigten sich sehr große Wirksamkeitsunterschiede. Als periphere cholinolytische Wirkung wurde die Mydriasis an Mäusen untersucht. Auch hier zeigten sich von Substanz zu Substanz große Wirkungsunterschiede, doch war die Wirkungsabstufung eine durchaus andere als bei der zentralen Wirkung.

Die relative zentrale Wirkung der Cholinolytica wurde mit dem Verteilungskoeffizienten verglichen. Es zeigte sich eine enge Beziehung zwischen beiden Größen. Dies gilt nicht nur für die quarternären Substanzen, bei denen dem sehr kleinen Verteilungskoeffizienten eine sehr geringe relative zentrale Wirksamkeit gegenübersteht, sondern auch für die tertiären Verbindungen. Solche mit ausgeprägter relativer zentraler Wirksamkeit zeigten durchwegs hohe Verteilungskoeffizienten. Es handelt sich hier vorwiegend um Substanzen, die als Anti-Parkinsonmittel Verwendung finden.

Die Ergebnisse werden diskutiert, insbesondere im Hinblick auf die Kinetik der Permeation der Substanzen in das ZNS. Sie zeigen, daß die von der Lipoidlöslichkeit abhängigen Unterschiede der Permeation in das ZNS weitgehend die zentrale Wirkung bestimmen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEKSANDROVA, A.E.: Comparative action of cholinolytics containing tertiary and quaternary nitrogen upon the medulla oblongata centers and their ability to penetrate through the blood-cerebral barrier.
Farmakologija i Toksikologija 25, 672 (1962)
2. ANICHKOV, S.V. : Pharmacology of the central cholinergic synapses
XXI. Intern. Congr. of Physiol. Sci.
Buenos Aires, Aug. 1959, Sympos. 2327
3. BLOOM, B.M. and G.D. LAUBACH: The relationship between chemical structure and pharmacological activity
Ann. Rev. of Pharmacol. 2, 67 (1962)
4. BRAUDE, E.A. and F.C. NACHOD: Determination of organic structures by physical methods
Academic Press inc., New York (1955)
5. BRODIE, B.B., H. KURZ and L.S. SCHANKER: The importance of dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid
J. Pharmacol. 130, 20 (1960)
6. BROMAN, T. : On basic aspects of the blood-brain-barrier
Acta Psychiatr. Neurol. Scand. 30, 115 (1955)
7. CHEN, G. : The anti-tremorine effect of some drugs as determined by Haffner's method of testing analgesia in mice
J. Pharmacol. 124, 73 (1958)
8. COLLANDER, R. und H. BÄRLUND: Permeabilitätsstudien an Chara Ceratophylla
Acta Botan. Fenn. 11, 1 (1933)

9. DENISENKO, P.P. : Antagonism in the effect of cholinomimetics and central cholinolytics on the electrical activity of the rabbit brain
Schenov. Physiol. J. of the USSR 47, 1777 (1961)
10. DOBBING, J. : The blood-brain barrier
Physiol. Rev. 41, 130 (1961)
11. ECCLES, J.C. : The physiology of nerve cells
London, Oxford University Press (1960)
12. EXLEY, K.A., M.C. FLEMING and A.D. ESPELIEN : Effects of drugs which depress the peripheral nervous system on the reticular activating system of the cat
Brit. J. Pharmacol. 13, 485 (1958)
13. FARQUHARSON, M.E. and R.G. JOHNSTON : Antagonism of the effects of tremorine by tropine derivatives
Brit. J. Pharmacol. 14, 559 (1959)
14. FISCHER, H. : Spektrographische Pharmakologie und Toxikologie; II. Mitt.: Die Anwendung der UV-Spektroskopie für den qualitativen und quantitativen Alkaloidnachweis
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 170, 623 (1933)
15. FRIEDEL, R.A. and M. ORCHIN : Ultraviolet spectra of aromatic compounds
John Wiley & Sons , Inc. New York 1951
16. GOULD, E.S. : Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie . Übers.: G. Koch
Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bergstraße (1962)
17. HANSSON, E. and G.C. SCHMITERLÖW : A comparison of the distribution, excretion and metabolism of a tertiary (promethazine) and a quaternary

- (aprobit) phenothiazine compound labelled with s^{35}
Arch. Int. Pharmacodyn. 131, 309 (1961)
18. HECKER, E. und K. ALLEMANN : Trennung von Substanzen durch Verteilung zwischen zwei flüssigen Phasen
Angewandte Chemie 66, 557 (1954)
19. HERZ, A. : Wirkungen des Arecolins auf das Zentralnervensystem
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 242, 414 (1962a)
20. HERZ, A. : Über die Wirkung der optischen Isomere atropinartiger Substanzen auf das Zentralnervensystem
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 242, 508 (1962b)
21. HERZ, A., H. TESCHEMACHER, A. HOFSTETTER and H. KURZ : The importance of lipid-solubility for the central action of cholinolytic drugs
Int. J. of Neuropsychopharmacol. 4, 207 (1965)
22. ISSEKUTZ, B.v. : Über die Wirkung der Tropeine und ihrer quaternären Ammoniumbasen
Z. f. exp. Path. und Ther. 19, 99 (1917)
23. JAFFÉE, H.H. and M. ORCHIN : Theory and applications of ultraviolet spectroscopy
New York : Wiley 1962
24. KLAGES, F. : Lehrbuch der organischen Chemie II. Band Theoretische und allgemeine organische Chemie (1962)
25. KURZ, H. : The permeation of drugs across the so-called blood-brain-barrier at low temperature
Experientia 20, 96 (1964)
26. KURZ, H. : Die Permeation von Giften in die Leber
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 247, 164 (1964)

27. LANDS, A.M. and F.P. LUDUENA: The cholinolytic action of substituted dialkyl-amino-alkanes and dialkyl-amino-alkanols
J. Pharmacol. 116, 177 (1956)
28. LONGO, V.G., G.P. von BERGER and D. BOVET: Action of nicotine and of the "Ganglioplégiques centraux" on the electrical activity of the brain
J. of Pharmacol. 111, 349 (1954)
29. MARK, L.C., J.J. BURNS, L. BRAND, C.J. CAMPOMANES, N. TROUSOF, E.M. PAPPER and B.B. BRODIE: The passage of thiobarbiturates and their oxygen analogues into brain
J. of Pharmacol. 123, 70 (1958)
30. MARK, L.C., J.J. BURNS, C.J. CAMPOMANES, S.H. NGAI, N. TROUSOF, E.M. PAPPER and B.B. BRODIE: The passage of thiopental into brain
J. of Pharmacol. 119, 35 (1957)
31. MAYER, S.E. and J.A. BAIN: Localization of the hematoencephalic barrier with fluorescent quaternary acridones
J. of Pharmacol. 118, 17 (1956)
32. MAYER, S., R.P. MAICKEL and B.B. BRODIE: Kinetics of penetration of drugs and other foreign compounds into cerebrospinal fluid and brain
J. of Pharmacol. 127, 205 (1959)
33. MEYER, H.H. : Zur Theorie der Alkoholnarkose
Arch. exp. Path. und Pharmak. 42, 109 (1899)
34. NERNST, W. : Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Lösungsmitteln und zwischen Lösungsmittel und Dampfraum
Z.f. Physikal. Chemie 8, 110 (1891)

35. OVERTON, E. : Studien über die Narkose
G. Fischer, Jena (1901)
36. PERSCHKE, W. : Die Verteilung eines Stoffes zwischen zwei
Lösungsmitteln und die Löslichkeit
Z.f. anorg. Chemie 151, 239 (1926)
37. PUŁEWSKA, P. : Das Auge der weißen Maus als pharmakolo-
gisches Testobjekt
Arch. exp. Path. und Pharmak. 168, 307
(1932)
38. RALL, D.P., J.R. STABENAU und C.G. ZUBROD: Distribution of
drugs between blood and cerebrospinal
fluid: general methodology and effect of
pH gradients
J. of Pharmacol. 125, 185 (1959)
39. RALL, D.P. and C.G. ZUBROD: Passage of drugs in and out of
the central nervous system
Ann. Rev. Pharmacol. 2, 109 (1962)
40. RAO, C.N.R. : Ultraviolet and visible spectroscopy-
Chemical applications
London, Butterworths 1961
41. STAAB, H.A. : Einführung in die theoretische organi-
sche Chemie (1962)
42. TOCHINO YOSHIHIRO and SCHANKER, L.S.: Active transport of
quaternary ammonium compounds by the
chorioid plexus in vitro
Americ. J. of Physiol., 208, No 4, 666
(1965)
43. TRAUBE, J. : Theorie der Osmose und Narkose
Pflügers Arch. ges. Phys. 105, 541
(1904)

Herrn Prof. Dr. M. K i e s e danke ich für sein Interesse
am Fortgang der Arbeit,

Herrn Priv. Doz. Dr. H. K u r z für seine großzügige Hilfe-
stellung bei Bearbeitung auftretender Probleme.

Besonders danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. A. H e r z , der
durch seine stete Aufgeschlossenheit gegenüber sachlichen
und persönlichen Fragen die Arbeit entscheidend förderte.

Lebenslauf

Am 18. Dezember 1938 wurde ich als Sohn des kfm. Angestellten Hans T e s c h e m a c h e r und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. G r u b e r , in Augsburg geboren. Dort lebte ich bis zum Februar 1944, dem Zeitpunkt meiner Evakuierung nach Alerheim im Ries, wo ich die erste Klasse der Volksschule besuchte. Nach meiner Rückkehr im Jahre 1946 absolvierte ich weitere vier Klassen an Augsburger Volksschulen. 1949 erfolgte der Eintritt in das Staatliche Realgymnasium Augsburg; dort legte ich im Juni 1958 die Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München, wo ich nach dem Wintersemester 1960/61 die ärztliche Vorprüfung und nach dem Sommersemester 1964 das Medizinische Staatsexamen ablegte. Seit März 1965 arbeite ich in der Neurophysiologischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck- Institut).



